



TITLE:

# 複雑性尿路感染症に対する Dibekacin (DKB)の点滴静注の1日 1回投与と1日2回分割投与との比較 検討

AUTHOR(S):

岸, 洋一; 金子, 裕憲; 富永, 登志; 新島, 端夫; 西村, 洋  
司; 斉藤, 功; 石井, 泰憲; ... 松本, 茂; 出口, 浩一; 小川,  
暢也

---

CITATION:

岸, 洋一 ...[et al]. 複雑性尿路感染症に対するDibekacin (DKB)の点滴静注の1日1回投与と  
1日2回分割投与との比較検討. 泌尿器科紀要 1984, 30(1): 103-120

ISSUE DATE:

1984-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/118086>

RIGHT:

## 複雑性尿路感染症に対する Dibekacin (DKB) の点滴 静注の1日1回投与と1日2回分割投与との比較検討

東京大学医学部泌尿器科学教室（主任：新島端夫教授）

岸 洋一・金子 裕憲・富永 登志  
新島 端夫

三井記念病院泌尿器科

西村 洋司

東京共済病院泌尿器科

斉藤 功

社会保険埼玉中央病院泌尿器科

石井 泰憲

武蔵野赤十字病院泌尿器科

仁藤 博

東京都職員共済組合青山病院泌尿器科

弓削 順二

東京都立豊島病院泌尿器科

浅野美智雄

亀田総合病院泌尿器科

塚田 修

同愛記念病院泌尿器科

河村 毅

岡山大学医学部泌尿器科学教室（主任：大森弘之教授）

大森 弘之・公文 裕己・赤沢 信幸

宮田 和豊・沖宗 正明

川崎医科大学泌尿器科学教室（主任：田中啓幹教授）

田中 啓幹・天野 正道・大田 修平

岡山市立市民病院泌尿器科

難波 克一

岡山済生会総合病院泌尿器科

白神 健志

岡山赤十字病院泌尿器科

近藤 淳

玉野市立玉野市民病院泌尿器科

片山 泰弘

津山中央病院泌尿器科

赤枝 輝明

高知医科大学泌尿器科学教室（主任：藤田幸利教授）

藤田 幸利・近藤 捷嘉・松本 茂

東京総合臨床検査センター研究部

出口 浩一（細菌検査）

愛媛大学医学部薬理学教室（主任：小川暢也教授）

小川 暢也（コントローラー）

## COMPARATIVE STUDY ON INTRAVENOUS DRIP INFUSION OF DIBEKACIN ONCE DAILY AND TWICE DAILY IN TREATMENT OF COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

Hiroichi KISHI, Hironori KANEGO, Takashi TOMINAGA  
and Tadao NIJIMA

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo*

Yoji NISHIMURA

*From the Department of Urology, Mitsui Memorial Hospital*

Isao SAITO

*From the Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital*

Yasunori ISHII

*From the Department of Urology, Social Insurance Saitama Central Hospital*

Hiroshi NITO

*From the Department of Urology, Musashino Red Cross Hospital*

Junji YUGE

*From the Department of Urology, Tokyo Metropolitan Aoyama Hospital*

Michio ASANO

*From the Department of Urology, Tokyo Metropolitan Toshima Hospital*

Osamu TSUKADA

*From the Department of Urology, Kameda General Hospital*

Takeshi KAWAMURA

*From the Department of Urology, Doai Memorial Hospital*

Hiroyuki OHMORI, Hiromi KUMON, Nobuyuki AKAZAWA,

Kazutoyo MIYATA and Masaaki OKIMUNE

*From the Department of Urology, Okayama University Medical School*

Hiroyoshi TANAKA, Masamichi AMANO and Shuhei OOTA

*From the Department of Urology, Kawasaki Medical School*

Katsuichi NANBA

*From the Department of Urology, Okayama City Hospital*

Tsuyoshi SHIRAGA

*From the Department of Urology, Okayama Saiseikai Hospital*

Atsushi KONDO

*From the Department of Urology, Okayama Red Cross Hospital*

Yasuhiro KATAYAMA

*From the Department of Urology, Tamano City Hospital*

Teruaki AKAEDA

*From the Department of Urology, Tsuyama Central Hospital*

Yukitoshi FUJITA, Katsuyoshi KONDO and Shigeru MATSUMOTO

*From the Department of Urology, Kochi Medical School*

Koichi DEGUCHI

*From Tokyo Clinical Research Center*

Nobuya OGAWA

*From the Department of Pharmacology, Ehime University School of Medicine*

Dibekacin (DKB) was administered to patients with complicated urinary tract infections without any indwelling catheter to evaluate objectively and comparatively the efficacy, safety and usefulness of intravenous drip infusion once daily and twice daily in a well-controlled study.

A 50 mg dose of DKB was administered twice a day to group A, and a 100 mg dose was

given once a day to group B. In both groups the drug was given by 1-hr i.v. infusion for 5 consecutive days.

Drug efficacy was evaluated in 72 (group A : 36, group B : 36) of the 83 patients treated, and the safety was evaluated on 81 patients (group A : 41, group B : 40). There were no significant differences in the background characteristics between the two groups.

The overall clinical efficacy judged by the Committee for Evaluation of Clinical Efficacy was "excellent" in 14% and "moderate" in 50% of group A, and "excellent" in 17% and "moderate" in 64% of group B, the efficacy being higher for group B than group A, but the difference was not statistically significant. The overall drug efficacy rate for each type of infection excluding group 2, was slightly higher in group B, but this difference was not significant either. The overall clinical efficacy for each site of infection, was higher for group B but the differences were not significant.

The overall clinical efficacy as judged by the attending physicians was "excellent" in 17% and "moderate" in 58% of group A, and "excellent" in 25% and "moderate" in 61% of group B. The intergroup difference was thus smaller than that judged by the Committee.

The elimination rates against bacteriuria were 58% for both groups A and B, and the decrease rates including "cleared" were 42% against pyuria for both groups A and B.

Bacteriological evaluation, showed that there was no significant difference in the eradication rates, between group A (65%) and group B (70%). But the eradication rate for gram-positive bacteria was 40% in group A and 81% in group B, there being a significant difference ( $P < 0.05$ ) between them.

The evaluation of usefulness gave 44% and 53% "satisfactory" rates, respectively, for groups A and B. The results for the "average score" were also the same in both groups.

There were no side effects in any of the 81 patients examined. Abnormal laboratory test values attributed to the drug were seen only in 3 and 2 patients in groups A and B, respectively, there being no difference between the groups.

The serum level of DKB at the completion of the drip infusion was 3.42 to 3.92  $\mu\text{g/ml}$  in group A and 5.01 to 5.94  $\mu\text{g/ml}$  in group B. The serum half lives were 2.38 hr for group A and 1.87 hr for group B.

From the above results, both 1-hr intravenous drip infusion of 50 mg of DKB twice a day and that of 100 mg once a day were judged as having similar clinical efficacy and to be safe and useful administration methods for complicated urinary tract infections.

**Key words:** Dibekacin, Intravenous drip infusion, Comparative study

## 緒 言

Dibekacin (DKB) は1972年の日本化学療法学会東日本支部総会新薬シンポジウムにて臨床の有用性が評価され<sup>1)</sup>, また, 1975年には市販され, 多くの感染症に使用され, その臨床の評価は確立している. しかし, 我国で広く用いられている投与法は筋肉内投与であり, 点滴静注による臨床的有用性のデータは少ない<sup>2-10)</sup>.

アミノ配糖体系抗生物質の点滴静注に関しては, 欧米では認められており, 我国においても, その臨床適

応に関して再検討を要望する声<sup>11)</sup>が, 各科領域を通じて, しだいに高まりつつある<sup>12)</sup>.

そこで, 今回, 複雑性尿路感染症に対する本剤の点滴静注法による有効性, 安全性, 有用性を客観的に評価する目的で, 1日1回投与と2回分割投与との2群に分け, well controlled study にて比較検討した.

## 対象および研究方法

### 1 対象および患者条件

対象疾患は1982年10月から1983年3月までの尿路に基礎疾患を有するカテーテル非留置の複雑性尿路

感染症 (UTI 薬効評価基準第二版<sup>12)</sup> 複雑性尿路感染症における疾患病態第2～4群および6群)とし、対象患者の条件は、① 年齢は16歳以上とし、② 投薬前膿尿5個/1視野以上でかつ、③ 投薬前生菌数が $10^4$ 個/ml以上の細菌尿を有する症例とした。

安全性、試験の精度を確保する立場から、対象疾患、患者条件に合致しても次の条件に該当する患者は本試験には組み入れないこととした。

- 1) 投与開始前3日間に aminoglycoside 系抗生物質が投与されている患者
- 2) 投与開始時、他剤投与によりすでに症状が改善しつつある患者
- 3) aminoglycoside 系抗生物質または bacitracin に対し過敏症の既往歴を有する患者
- 4) 患者またはその血族が aminoglycoside 系抗生物質による難聴またはその他の難聴者である患者
- 5) 肝・腎障害のある患者
- 6) 妊婦、授乳中の患者、または妊娠している可能性のある婦人
- 7) 重症の基礎疾患、合併症を有する患者
- 8) その他主治医により不適当と考えられた患者

## 2. 患者に対する説明・承諾

あらかじめ患者には本試験の概要を説明し、患者の承諾を得て、実施した。

## 3. 使用薬剤

A: 1バイアル中 日抗基 硫酸ジベカシン 50 mg (力価) 含有

B: 1バイアル中 日抗基 硫酸ジベカシン 100 mg (力価) 含有

を使用し、1回50 mg (力価)、1日2回投与群は上記Aを1症例分として12バイアル (予備2バイアルを含む) を1箱に納め、1日1回 100 mg (力価) 投与群は上記Bを1症例分として6バイアル (予備1バイアルを含む) を1箱に納めた。

## 4. 薬剤投与方法

投与方法は次のようにおこなった。コントローラーがあらかじめ封筒法により両投与群の無作為割付をおこない、患者の受診順に薬剤投与順序 (封筒法) に従って、下記のいずれかの投与群が割当てられた。

A群: 1日 50 mg (力価)、1日2回投与群  
1回1バイアル [50 mg (力価)] を 250 ml の生理食塩液または5%ブドウ糖液に溶解し、1時間かけて朝夕1日2回点滴静注。

B群: 1日1回 100 mg (力価) 投与群  
1日1回1バイアル [100 mg (力価)] を 250 ml の生理食塩液または5%ブドウ糖液に溶解し、1時間か

けて点滴静注。

投与期間は5日間連続投与としたが、重篤な副作用あるいは臨床検査値の悪化を来し、投与の継続が困難な場合、症状・所見の不変または悪化にともない他剤に変更する必要があるとした場合 (ただし最低3日間投与) はいずれも主治医の判断で投与を中止してもよいこととした。

なお、投薬期間中は下記の薬剤は併用しないこととした。

- 1) 他抗菌剤、抗炎症剤、解熱鎮痛剤
- 2) 利尿剤、筋弛緩剤、麻酔剤、血液代用剤

なお、含量試験は薬剤割付後、コントローラーが無作為に抽出した両薬剤の1症例分 (A群では12バイアル、B群では6バイアル) を国立予防衛生研究所に依頼しておこなった。含量試験の方法は日本抗生物質医薬品基準に従い *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする円筒平板法によりおこなわれた。

## 5. 観察項目

UTI 薬効評価基準第二版複雑性尿路感染症に準じて実施した。体温、自覚症状、副作用の観察は毎日、尿検査、尿細菌学的検査は投薬直前 (投薬開始日) と投薬直後 (投薬終了24時間以内または翌日)、また一般臨床検査は投薬前3日以内、終了後3日以内に実施することとした。尿細菌学的検査、すなわち尿中分離菌の同定および菌数測定は、投薬前および終了時に各施設において実施し、分離・同定された菌株はそれぞれ輸送用培地を用い、東京総合臨床検査センター研究部 (出口浩一) に速やかに送付し、同所において Dibekacin (DKB) の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

また、本剤の点滴静注時の薬動学を検討する目的で下記の通り、可能な症例について、採血をおこなった。

1回目投与開始前、投与終了時 (投与開始1時間後): 2回目投与開始前、投与終了後 (投与開始1時間後): 最終投与時の投与終了時 (投与開始1時間後)、投与終了3～6時間後の各時点で肘静脈より約3 ml 採血し、すみやかに遠心分離の上、血清を DKB 濃度測定時まで $-20^{\circ}\text{C}$ に凍結保存した。

DKB 濃度測定は明治製菓・薬品開発研究所において *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とし、寒天孔平板法 (Agar well method) によっておこなわれた。試料は 0.1 M リン酸塩緩衝液 (pH 8.0) と Moni-trol I の等量混合液を用いて溶解希釈した。標準液系列の作成も同様に実施した。

## 6. 除外および脱落

対象となった症例でも以下の項目に該当する症例は除外または脱落と効果判定小委員会（岸洋一，西村洋司，斉藤功，公文裕己，天野正道，近藤捷嘉）が決定した。

- 1) 患者選択条件に違反した症例
- 2) 規定どおり投薬されなかった症例
- 3) 所定の検査がおこなわれなかった症例
- 4) その他効果判定小委員会が除外，脱落と認めた症例

いずれも臨床効果の判定はおこなわないこととした。

#### 7. 臨床効果，有用性判定

##### 1) 主治医による判定

臨床効果は各主治医の判定基準により，著効，有効，無効の3段階で判定した。

有用性は各主治医がそれぞれの症例について臨床効果と安全性を勘案して，非常に満足，満足，まずまず，不満，非常に不満の5段階に分け，100等分に目盛られた尺度により示した。

##### 2) 効果判定小委員会による判定

薬剤番号，投与法を記載した臨床成績調査表の一部をコントローラーが切離し主治医評価をブラインド化したうえで，キータブル開封前にUTI薬効評価基準複雑性尿路感染症に準拠して，① 総合臨床効果，② 細菌学的効果，③ 膿尿に対する効果について判定した。総合臨床効果は著効，有効，無効の3段階に判定した。細菌学的効果は陰性化，減少，菌交代，不変の4段階に判定した。膿尿に対する効果は正常化，改善，不変の3段階に判定した。

#### 8. 副作用の検討

除外例も含めて可能な限り検討した。副作用が出現

した場合，その種類，程度，薬剤との関係を検討し，また，副作用に対する処置，経過を記載することとした。臨床検査は投薬前後に血液一般検査，肝機能検査，腎機能検査をおこない，薬剤の影響を検討した。

#### 9. 開 鍵

臨床成績調査表を回収し，コントローラーが薬剤番号，投与法を記載した部分を切離しブラインド化したうえで，記載事項の確認，除外，脱落，UTI薬効評価基準による臨床効果判定を終了し，各施設の研究者の立合いのもとに，出席者全員の異議のないことを確認し，キータブルが開封された。

#### 10. 統計的解析

データの解析は $\chi^2$ 検定法，Fisherの直接確率計算法，Wilcoxonの順位検定およびt検定を用いた。有意水準は両側危険率5%以下を採用した。

### 成 績

#### 1. 使用薬剤の含量試験

表記力価 50 mg パイアル，100 mg パイアルの含量試験成績はそれぞれ100.0，100.6%であり，日本抗生物質医薬品基準に合致していた。

#### 2. 検討症例

薬剤の投与がおこなわれた症例はTable 1に示すようにA群（1日50 mg 2回投与群）42例，B群（1日100 mg 1回投与群）41例で合計83例であった。除外症例がA群5例，B群5例，計10例であり，脱落症例はA群1例，B群0例であった。除外，脱落の理由はTable 2に示した。

これらの症例を除いた，A群36例，B群36例について臨床効果，有用性判定がなされた。

Table 1. Patients studied

Total No. of cases		No. of cases excluded	
Group A	42	Group A	5
Group B	41	Group B	5
Total	83	Total	10
		Cases adopted	
		No. of cases evaluated for clinical efficacy and usefulness	
		Group A	36
		Group B	36
		Total	72
		No. of dropout cases	
		Group A	1
		Group B	0
		Total	1

Group A: DKB 50mg × 2/day  
Group B: DKB 100mg × 1/day

Table 2. Reasons for exclusion and dropout

	Reason	Drug		Evaluated for clinical efficacy and usefulness	Evaluated for side effects
		Group A	Group B		
Exclusion	Indwelling catheter	1	1	x	○
	Bacteriuria negative	2	2	x	○
	Bacteriuria negative (administrated for 3 days)	1		x	○
	Bacteriuria of less than $10^4$ cells/ml		1	x	○
	Bacteriuria of less than $10^4$ cells/ml (different dosage regimen)		1	x	~
	Acute prostatitis	1		x	○
Dropout	Different dosage regimen	1		x	x
Total		6	5		

○: Yes

x: No

なお、規定どおり投薬されなかった2例を除く81例すなわちA群41例、B群40例に対して安全性の評価をした。

### 3. 背景因子

除外、脱落症例を除いたA群36例、B群36例についての背景因子を比較したが、性、年齢、体重、UTI薬効評価基準による疾患病態群、単独・混合感染の別、感染診断名、尿路基礎疾患、投与前分離菌、膿尿、本剤投与直前化学療法の有無、BUN、血清Crのいずれの項目に関しても両群間に有意差は認められなかった (Table 3)。

投与前の尿中分離菌のMICの分布を両群について比較した。A群では31株、B群では28株のDKBのMICが測定され、その分布はFig. 1に示すように、両群間には有意差はなく0.78~3.13  $\mu\text{g/ml}$ と100  $\mu\text{g/ml}$ 以上の2峰性となっていた。

以上より、背景因子および投与前の検査所見、分離菌、そのDKBのMICについてA群とB群の間に有意な偏りを認めず、両群はほぼ均等な集団であり、したがって、両群の比較検討は充分可能であると考えられた。

### 4. 臨床効果

#### 1) 総合臨床効果

効果判定小委員会による総合臨床効果は、Table 4に示すように、A群36例中著効5例、有効13例で総合有効率は50%、B群では36例中著効6例、有効17例で総合有効率は64%とB群の方が高値を示したが、有意の差は認められなかった。これを疾患病態群ごとに両群間で比較すると、Table 5のように第2群(前立

腺術後感染症)を除いて、若干B群の方が総合有効率は高いが、いずれも有意の差は認められなかった。また、感染部位別の総合臨床効果をみると、腎、膀胱部でいずれもB群の方が高い有効率を示したが、有意差をみるにはいたらなかった (Table 6)。

また、主治医判定による総合臨床効果をTable 7に示した。A群では著効+有効率は58%、B群のそれは61%となり、両群の差は主治医判定の方が少なかった。

#### 2) 細菌尿および膿尿に対する効果

細菌尿に対する効果はTable 8に示すようにA群は陰性化15例(42%)、減少1例(3%)、菌交代6例(17%)、不変14例(39%)であり、B群は陰性化16例(45%)、減少3例(8%)、菌交代5例(14%)、不変12例(33%)であり、いずれも両群ともほぼ同じであった。膿尿に対してもA群、B群ともに正常化を含めた改善率は42%であった (Table 9)。

#### 3) 細菌学的効果

混合感染例を含めて投薬前に尿より分離した菌の消長を菌種別に検討した (Table 10)。

A群から分離された48株中31株(65%)、B群46株中32株(70%)が消失し、消失率はB群の方が若干よいが、有意の差は認められなかった。

これを菌種別にみると、グラム陽性菌の消失率はA群で40%、B群で81%とB群が有意に高いが( $P < 0.05$ )、個々の菌種の間では差は認められなかった。グラム陰性菌では*P. aeruginosa*、*E. coli*の分離率が高かったが、いずれも両群間での消失率に有意差はなく、またグラム陰性菌全体の消失率もA群で76%、B群で63%であり、有意差は認められなかった。

Table 3. Background characteristics

Characteristics			Group A	Group B	Statistical analysis
Sex	Male		30	30	N.S (P = 0.624)
	Female		6	6	
Age	20 ~ 29		1	2	N.S (z = 0.255)
	30 ~ 39		2	0	
	40 ~ 49		1	5	
	50 ~ 59		8	5	
	60 ~ 69		11	8	
	70 ~ 79		10	12	
	80 ~ 89		2	4	
	90 ~		1	0	
Body weight (kg)	30 ~ 39		2	1	P < 0.10 (z = 1.686)
	40 ~ 49		5	11	
	50 ~ 59		12	15	
	60 ~ 69		9	5	
	70 ~ 79		2	1	
	80 ~ 89		1	0	
UTI group	unknown		5	3	N.S ( $\chi^2 = 0.950$ )
	Single infection	2nd group (post prostatectomy)	9	11	
		3rd group (upper U.T.I.)	7	5	
		4th group (lower U.T.I.)	11	13	
	Mixed infection	6th group (no indwelling catheter)	9	7	
Type of infection	Single infection		27	29	N.S (P = 0.389)
	Mixed infection		9	7	
Type of disease	Acute complicated pyelonephritis		3	3	N.S ( $\chi^2 = 1.449$ )
	Chronic complicated pyelonephritis		5	2	
	Chronic complicated cystitis		26	29	
	Post prostatectomy		2	2	
	Upper urinary tract calculus		5	2	
Underlying disease	Vesicoureteral reflux		1	1	N.S ( $\chi^2 = 7.286$ )
	Bladder cancer		5	5	
	Neurogenic bladder		6	3	
	Vesicovaginal fistula		0	2	
	Lower urinary tract calculus		1	1	
	Hypertrophy or carcinoma of the prostate		15	21	
	Urethral stricture		2	0	
	Other malignant tumor of urinary tract		1	1	
Pattern of organisms	G (+)		6	7	N.S ( $\chi^2 = 2.100$ )
	G (-)		21	22	
	G (+) + G (+)		1	1	
	G (+) + G (-)		6	6	
	G (-) + G (-)		2	0	



Table 3 (cont.)

Characteristics		Group A	Group B	Statistical analysis
Organisms	S. aureus	0	1	N.S ( $\chi^2 = 8.694$ )
	S. epidermidis	4	5	
	S. saprophyticus	0	1	
	S. pyogenes	0	1	
	S. faecalis	8	3	
	Enterococcus	11	2	
	$\gamma$ -Streptococcus	1	1	
	$\alpha$ -Streptococcus	0	1	
	Micrococcus	1	0	N.S ( $\chi^2 = 15.091$ )
	G. P. rods	0	1	
	Klebsiella	0	2	
	K. pneumoniae	3	1	
	Serratia	0	1	
	S. marcescens	3	2	
	S. liquefaciens	1	0	
	Proteus	1	0	
	P. mirabilis	3	0	
	P. morganii	1	1	
	P. inconstans	1	0	
Grade of pyuria	E. coli	7	4	N.S (z = 1.165)
	C. freundii	1	1	
	A. calcoaceticus	1	1	
	A. faecalis	0	1	
	P. aeruginosa	10	12	
	P. cepacia	0	2	
	P. fluorescens	1	1	
	NF GNR	0	1	
	GPB	15	16	
	GNB	33	30	N.S (P = 0.442)
Chemotherapy just before the present therapy	-	0	0	N.S (P = 0.317)
	$\pm$	3	0	
	+	13	13	
	++	10	9	
BUN	+++	10	14	N.S (P = 0.307)
	Yes	17	14	
	No	19	22	
	> 20 mg/dl	1	3	
S-Creatinine	$\leq$ 20 mg/dl	35	33	N.S (P = 0.307)
	> 1.5 mg/dl	0	0	
	$\leq$ 1.5 mg/dl	36	36	

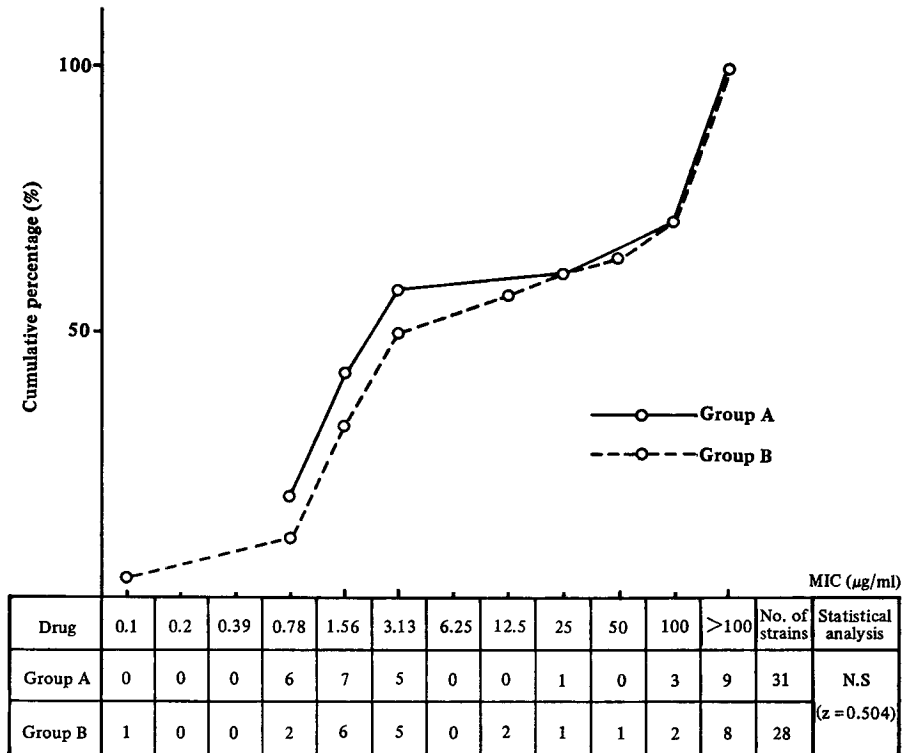


Fig. 1. DKB susceptibility distribution of clinically isolated bacteria

Table 4. Overall clinical efficacy judged by the committee

Drug	No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Statistical analysis
Group A	36	5 (14%)	13 (36%)	18 (50%)	“Ex.” N.S (P = 0.500)
		18 (50%)			“Ex. + Mod.” N.S (P = 0.171)
Group B	36	6 (17%)	17 (47%)	13 (36%)	N.S (z = 1.054)
		23 (64%)			
Total	72	11 (15%)	30 (42%)	31 (43%)	
		41 (57%)			

## 4) MIC と菌消失

各分離菌株の MIC と菌消失との関係を Table 11 に示した。MIC が 3.13  $\mu\text{g/ml}$  以下を感受性株とすると、A 群では 72% (13/18), B 群では 77% (10/13) の消失率であった。6.25  $\mu\text{g/ml}$  以上を耐性菌とすると、A 群では 38% (5/13), B 群では 50% (7/14) の消失率であった。

## 5) 投与後出現菌

投与後出現菌として、A 群では *S. epidermidis* 6 株、

*Pseudomonas* 2 株など計 17 株、いっぽう、B 群は同様に *S. epidermidis* 4 株、*Pseudomonas* 2 株などの計 12 株が分離された (Table 12)。

なお、出現菌株で、MIC が測定された菌株をみると *S. epidermidis* の 1 株 (0.2  $\mu\text{g/ml}$ ) を除き、いずれも 25  $\mu\text{g/ml}$  以上の株であった。

## 6) 有用性

主治医による有用性判定結果を Table 13, 14 に示した。A 群では「非常に満足」6 例 (17%), 「満足」10

Table 5. Overall clinical efficacy classified by type of infection

	Group	Drug	No. of cases (Percent of total)	Ex- cellent	Mode- rate	Poor	Overall efficacy rate	Statistical analysis
Single infection	2nd group (Post prostate- ctomy)	Group A	9 (25%)	0	4	5	44%	N.S
		Group B	11 (31%)	0	4	7	36%	(P = 0.535)
	3rd group	Group A	7 (19%)	1	3	3	57%	N.S
	(Upper U.T.I.)	Group B	5 (14%)	1	3	1	80%	(z = 0.620)
	4th group	Group A	11 (31%)	4	4	3	73%	N.S
	(Lower U.T.I.)	Group B	13 (36%)	5	6	2	85%	(z = 0.373)
	Sub total	Group A	27 (75%)	5	11	11	59%	N.S
		Group B	29 (81%)	6	13	10	66%	(z = 0.433)
Mixed infection	6th group (No indwelling catheter)	Group A	9 (25%)	0	2	7	22%	N.S
		Group B	7 (19%)	0	4	3	57%	(P = 0.182)
Total		Group A	36 (100%)	5	13	18	50%	N.S
		Group B	36 (100%)	6	17	13	64%	(z = 1.054)

Table 6. Overall clinical efficacy classified by the site of infection

Site of infection	Drug	No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate	Statistical analysis
Kidney	Group A	8	1	4	3	63%	N.S
	Group B	5	1	3	1	80%	(z = 0.567)
Bladder	Group A	26	4	8	14	46%	N.S
	Group B	29	5	13	11	62%	(z = 0.980)
Prostate	Group A	2	0	1	1	50%	
	Group B	2	0	1	1	50%	
Total	Group A	36	5	13	18	50%	N.S
	Group B	36	6	17	13	64%	(z = 1.054)

Table 7. Clinical assessment by attending physician

Drug	No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Statistical analysis
Group A	36	6 (17%)	15 (42%)		"Ex."
		21 (58%)		15 (42%)	N.S (P = 0.281)
Group B	36	9 (25%)	13 (36%)	14 (39%)	"Ex. + Mod."
		22 (61%)			N.S (P = 0.500)
Total	72	15 (21%)	28 (39%)	29 (40%)	N.S (z = 0.556)
		43 (60%)			

Table 8. Evaluation of efficacy on bacteriuria

Drug	No. of cases	Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged	Statistical analysis
Group A	36	15 (42%)	1 (3%)	6 (17%)	14 (39%)	N.S (z = 0.459)
Group B	36	16 (44%)	3 (8%)	5 (14%)	12 (33%)	
Total	72	31 (43%)	4 (6%)	11 (15%)	26 (36%)	

Table 9. Evaluation of efficacy on pyuria

Drug	No. of cases	Cleared	Decreased	Unchanged	Statistical analysis
Group A	36	10 (28%)	5 (14%)	21 (58%)	“Cl.” N.S (P = 0.500)
		15 (42%)			
Group B	36	9 (25%)	6 (17%)	21 (58%)	N.S (z = 0.089)
		15 (42%)			
Total	72	19 (26%)	11 (15%)	42 (58%)	
		30 (42%)			

例 (28%), 「まずまず」 6 例 (17%) で「不満」および「非常に不満」14 例 (39%) であった。B 群では「非常に満足」9 例 (25%), 「満足」10 例 (28%), 「まずまず」2 例 (6%), 「不満」および「非常に不満」は15 例 (42%) であり, A 群, B 群はほぼ同等であった。「非常に満足」のもっともよい score を100とし, 「非常に不満」のもっとも悪い score を0とした場合の両群の平均 score をみると, A 群では56.0±22.7 (平均値±SD) で, B 群は57.3±25.1 であった。

#### 7) 副作用および臨床検査値異常

副作用はA群41例, B群40例について検討したが, 全例に副作用は認めなかった。

臨床検査の異常について Table 15 に示した。A 群で3 例 (貧血の増悪, Al-P の上昇が1 例, GOT・GPT・Al-P の上昇1 例, GOT・BUN の上昇1 例) で発現率は7.3%であり, B 群では2 例 (GPT の上昇が1 例, BUN・Cr の上昇が1 例) で発現率は5.0%であった。両群間に差は認めなかった。

#### 8) 血中濃度

規定どおり採血が出来た症例はA群 (50 mg 2 回) では12例, B群 (100 mg 1 回) では15例であった (Fig. 2)。

A 群では第1 回目終了時での平均値±SDは3.92±0.83 μg/ml, 第2 回目終了時では3.42±0.97 μg/ml,

最終投与の終了時では3.70±0.97 μg/ml であった。

B 群のそれでは第1 回目終了5.15±1.38 μg/ml, 第2 回目で5.01±1.81 μg/ml, 最終投与では5.94±1.76 μg/ml であり, dose response が認められ, わずかに, 点滴終了時の血清中濃度が上昇する傾向にあった。しかし第1 回投与終了時血清中濃度と最終投与終了時血清中濃度の平均値の差の検定 (t 検定) では両群ともに有意差は認めなかった (A 群: t=0.988, B 群: t=1.628)。またA群での最終投与時の  $T_{1/2}$  は2.38時間, B群では1.87時間であった。

## 考 察

今回の検討では1 日 50 mg 2 回投与と1 日 1 回 100 mg 投与との総合臨床効果は UTI 薬効評価基準による判定, 主治医による判定のいずれにおいても1 日 1 回 100 mg 投与群 (B 群) の方が若干有効率は高かった。しかし, 有意差は認められなかった。また, UTI 薬効評価基準の病態群別に細別すると, 前立腺後感染症を除いた感染症に両群間の差が大きい有意差はない。

1 回の投与量が多い, つまり, 血中濃度, 尿中の  $C_{max}$  が高いほうが, 理論上, より多くの分離菌の MIC 値を越えることになる。しかし, 50 mg 投与でも終了時の濃度は3 μg/ml 以上となり, 今回の分離

Table 10. Bacteriological response

Organism	Drug	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	Statistical analysis
GPC or GPB	<i>S. aureus</i> Group A	0			N.S (P = 0.643)
	Group B	1	1 (100%)		
	<i>S. epidermidis</i> Group A	4	2 ( 50%)	2	
	Group B	5	3 ( 60%)	2	
	<i>S. saprophyticus</i> Group A	0			N.S (P = 0.424)
	Group B	1	1 (100%)		
	<i>S. pyogenes</i> Group A	0			
	Group B	1	1 (100%)		
	<i>S. faecalis</i> Group A	8	3 ( 38%)	5	P < 0.05 (P = 0.023)
	Group B	3	2 ( 67%)	1	
	$\gamma$ -Streptococcus Group A	1		1	
	Group B	1	1 (100%)		
	$\alpha$ -Streptococcus Group A	0			
	Group B	1	1 (100%)		
	<i>Micrococcus</i> Group A	1	1 (100%)		
	Group B	0			
	<i>Enterococcus</i> Group A	1		1	
	Group B	2	2 (100%)		
	<i>G. P. Rods</i> Group A	0			
	Group B	1	1 (100%)		
	Subtotal Group A	15	6 ( 40%)	9	
	Group B	16	13 ( 81%)	3	
GNB	<i>Klebsiella</i> Group A	0			N.S (P = 0.364)
	Group B	2	1 ( 50%)	1	
	<i>K. pneumoniae</i> Group A	3	3 (100%)		
	Group B	1	1 (100%)		
	<i>Serratia</i> Group A	0			
	Group B	1		1	
	<i>S. marcescens</i> Group A	3	1 ( 33%)	2	
	Group B	2		2	
	<i>S. liquefaciens</i> Group A	1	1 (100%)		
	Group B	0			
	<i>Proteus</i> Group A	1	1 (100%)		
	Group B	0			
	<i>P. mirabilis</i> Group A	3	2 ( 67%)	1	
	Group B	0			
	<i>P. morganii</i> Group A	1	1 (100%)		
	Group B	1	1 (100%)		
	<i>P. inconstans</i> Group A	1	1 (100%)		
	Group B	0			
	<i>E. coli</i> Group A	7	7 (100%)		
	Group B	4	3 ( 75%)	1	
	<i>C. freundii</i> Group A	1	1 (100%)		
	Group B	1	1 (100%)		
	<i>A. calcoaceticus</i> Group A	1	1 (100%)		
	Group B	1	1 (100%)		
	<i>A. faecalis</i> Group A	0			
	Group B	1	1 (100%)		
	<i>P. aeruginosa</i> Group A	10	5 ( 50%)	5	
	Group B	12	7 ( 58%)	5	
	<i>P. cepacia</i> Group A	0			
	Group B	2	1 ( 50%)	1	
	<i>P. fluorescens</i> Group A	1	1 (100%)		
	Group B	1	1 (100%)		
	NF GNR Group A	0			
	Group B	1	1 (100%)		
	Subtotal Group A	33	25 ( 76%)	8	
	Group B	30	19 ( 63%)	11	
Total	Group A	48	31 ( 65%)	17	N.S (P = 0.385)
	Group B	46	32 ( 70%)	14	

Table 11. Relationship between MIC and bacteriological response

		No. of strains eradicated/No. of strains isolated															
Organism	Drug	MIC (μg/ml)					Inoculum size 10 <sup>6</sup> cells/ml									Total	
		≤ 0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	>800	Not done			
GPC or GPB	S. aureus	Group A													1/1	1/1	
	S. epidermidis	Group A												0/1	2/3	2/4	
		Group B						1/1		1/1	1/1			0/1	0/1	3/5	
	S. saprophyticus	Group A															
		Group B	1/1													1/1	
	S. pyogenes	Group A													1/1	1/1	
		Group B															
	S. faecalis	Group A						0/1		2/3	0/1			0/2	1/1	3/8	
		Group B							1/1	0/1	1/1					2/3	
	γ-Streptococcus	Group A													0/1	0/1	
		Group B													1/1	1/1	
	α-Streptococcus	Group A															
		Group B													1/1	1/1	
	Micrococcus	Group A													1/1	1/1	
		Group B															
	Enterococcus	Group A													0/1	0/1	
Group B														2/2	2/2		
G. P. Rods	Group A													1/1	1/1		
	Group B													1/1	1/1		
Subtotal	Group A						0/1		2/3	0/1			0/3	4/7	6/15		
	Group B	1/1					1/1	1/1	1/2	2/2			0/1	7/8	13/16		
GNB	Klebsiella	Group A															
		Group B													1/2	1/2	
	K. pneumoniae	Group A			1/1	1/1									1/1	3/3	
		Group B				1/1										1/1	
	Serratia	Group A															
		Group B													0/1	0/1	
	S. marcescens	Group A									1/1		0/1	0/1	1/3		
		Group B											0/2		0/2		
	S. liquefaciens	Group A													1/1	1/1	
		Group B															
	Proteus	Group A													1/1	1/1	
		Group B															
	P. mirabilis	Group A	1/2	1/1												2/3	
		Group B															
	P. morganii	Group A													1/1	1/1	
		Group B													1/1	1/1	
	P. inconstans	Group A													1/1	1/1	
		Group B															
	E. coli	Group A		1/1	3/3										3/3	7/7	
		Group B		1/1	1/2		1/1									3/4	
	C. freundii	Group A		1/1												1/1	
		Group B		1/1												1/1	
	A. calcoaceticus	Group A			1/1											1/1	
		Group B			1/1											1/1	
	A. faecalis	Group A															
		Group B		1/1												1/1	
	P. aeruginosa	Group A	3/4	1/3							0/1		2/2			5/10	
		Group B	2/2	1/2	0/1		1/1				0/1		0/1		3/4	7/12	
	P. cepacia	Group A											0/1		1/1	1/2	
		Group B													1/1	1/1	
	P. fluorescens	Group A													1/1	1/1	
		Group B													1/1	1/1	
	NF GNR	Group A													1/1	1/1	
		Group B															
	Subtotal	Group A	3/6	5/7	5/5							1/2		2/3	9/10	25/33	
		Group B	2/2	4/5	3/5		2/2				0/1		0/2	0/2	8/11	19/30	
Total	Group A	3/6 (50)	5/7 (71)	5/5 (100)			0/1 (0)		2/3 (67)	0/1 (0)	1/2 (50)		2/6 (33)	13/17 (76)	31/48 (65)		
	Group B	3/3 (100)	4/5 (80)	3/5 (60)		2/2 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/2 (50)	2/3 (67)		0/2 (0)	0/3 (0)	15/19 (79)	32/46 (70)		

( ): Percent of strains eradicated

Table 12. Strains appearing after treatment

Isolates	Drug	No. of strains	Percent	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			Inoculum size: $10^6$ cells/ml			
				Not done	0.2	25	100	200	400	>800
<i>S. aureus</i>	Group A	1	5.9	1						
	Group B	0								
<i>S. epidermidis</i>	Group A	6	35.3	3				1	1	1
	Group B	4	33.3	2	1				1	
<i>S. saprophyticus</i>	Group A	1	5.9	1						
	Group B	1	8.3	1						
<i>Staphylococcus</i>	Group A	0								
	Group B	1	8.3	1						
<i>S. faecalis</i>	Group A	1	5.9					1		
	Group B	1	8.3	1						
<i>Enterococcus</i>	Group A	1	5.9	1						
	Group B	0								
<i>P. maltophilia</i>	Group A	1	5.9						1	
	Group B	1	8.3	1						
<i>P. fluorescens</i>	Group A	1	5.9	1						
	Group B	0								
<i>Pseudomonas</i>	Group A	0								
	Group B	1	8.3	1						
<i>P. vulgaris</i>	Group A	1	5.9	1						
	Group B	0								
<i>S. marcescens</i>	Group A	1	5.9						1	
	Group B	1	8.3				1			
<i>Klebsiella</i>	Group A	1	5.9	1						
	Group B	0								
<i>E. cloacae</i>	Group A	0								
	Group B	1	8.3			1				
<i>Acinetobacter</i>	Group A	0								
	Group B	1	8.3	1						
<i>F. meningosepticum</i>	Group A	1	5.9							1
	Group B	0								
<i>Corynebacterium</i>	Group A	1	5.9	1						
	Group B	0								
Total	Group A	17	100	10	0	0	0	2	3	2
	Group B	12	100	8	1	1	1	0	1	0

Table 13. Global usefulness (1)

Drug	No. of cases	Sufficiently satisfactory	Satisfactory	Common	Unsatisfactory	Useless	Statistical analysis
Group A	36	6 (17%)	10 (28%)	6 (17%)	13 (36%)	1 (3%)	"Suf. sat."
		16 (44%)					N.S (P = 0.281)
			22 (61%)				"Suf. + Sat."
Group B	36	9 (25%)	10 (28%)	2 (6%)	14 (39%)	1 (3%)	N.S (P = 0.319)
		19 (53%)					"Suf. + Sat. + Com."
			21 (58%)				N.S (P = 0.500)
Total	72	15 (21%)	20 (28%)	8 (11%)	27 (38%)	2 (3%)	
		35 (49%)					N.S (z = 0.447)
			43 (60%)				

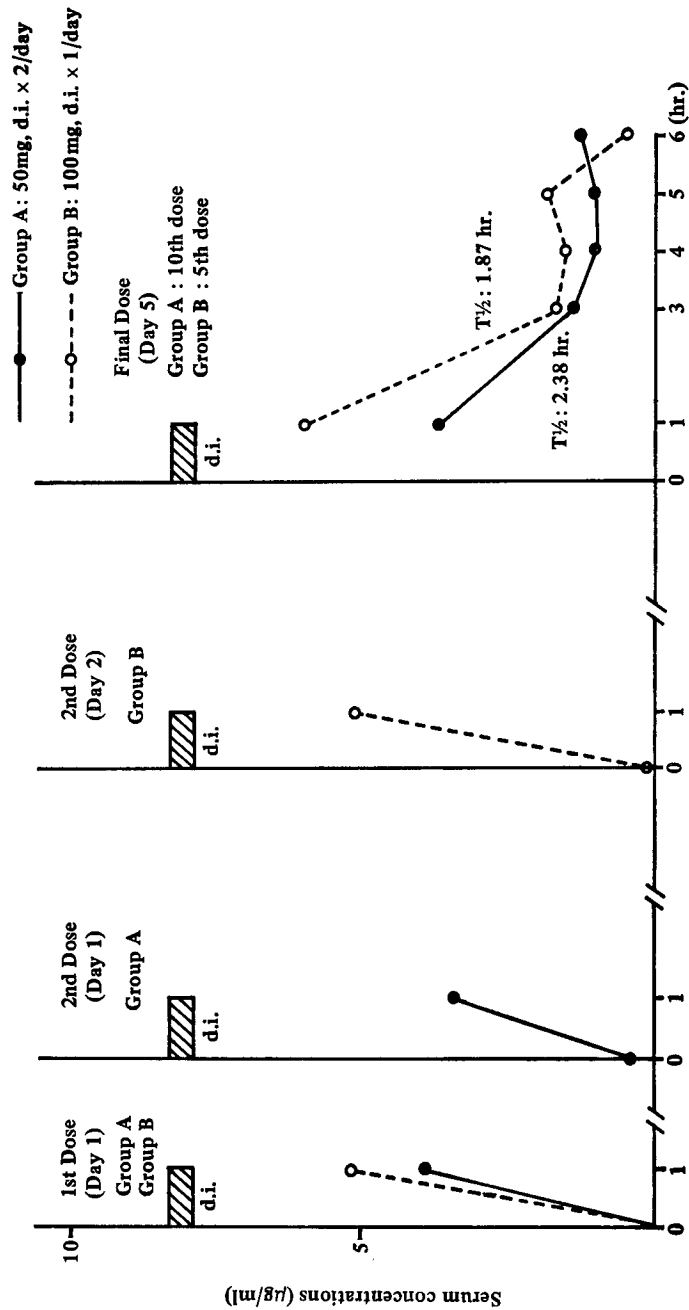
Table 14. Global usefulness (2)

Drug	No. of cases	Means	S. D.	S. E.	Statistical analysis
Group A	36	56.0	22.7	3.8	N.S (t = 0.232)
Group B	36	57.3	25.1	4.2	
Total	72	56.6	23.8	2.8	

Table 15. Cases with abnormal laboratory test results due to drug administration.

Drug	No.	Age	Sex	Disease	Underlying disease	Item	Before	After	follow-up
Group A	1	63	M	Acute pyelonephritis	Renal cancer (Systemic metastases)	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	317	284	408
						Hb (g/dl)	9.4	8.5	11.8
						Hct (%)	28.7	25.9	38.0
						WBC (/mm <sup>3</sup> )	5500	1500	7800
						Al-P (U)	67	106	88
	5	57	M	Acute prostatitis	Urethral stricture	S-GOT (U)	23	57	78
						S-GPT (U)	9	32	49
						Al-P (U)	7	10	11
	76	77	M	Chronic cystitis	BPH Urethral stricture	S-GOT (U)	27	39	-
						BUN (mg/dl)	18	28	-
Group B	36	45	M	Chronic cystitis	Bladder stone, Urethral diverticulum	S-GPT (U)	19	40	-
	59	71	M	Chronic cystitis	Bladder cancer	BUN (mg/dl)	18.8	34.5	29.8
						S-Creatinine (mg/dl)	1.2	1.5	1.7





	1st		2nd		Final					
	Before	1hr.	Before	1hr.	1hr.	3hr.	4hr.	5hr.	6hr.	
Group A	$\bar{X}$	0	0.41	3.42	3.70	1.39	1.05	1.06	1.32	
	$\pm SD$	0	0.22	0.97	0.97	0.64	0.22			
	No. of cases	12	12	12	12	7	3	1	1	
Group B	$\bar{X}$	0	0.09	5.01	5.94	1.57	1.55	1.85	0.47	
	$\pm SD$	0	0.13	1.81	1.76	1.23	0.21		0.17	
	No. of cases	15	15	15	15	4	3	1	4	

Fig. 2. Average serum concentrations of DKB after 1-hour intravenous drip infusion

菌の全体の MIC 値分布は、3.13  $\mu\text{g/ml}$  以下と 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の 2 峰性の peak を示しているの下の peak である 3.13  $\mu\text{g/ml}$  以下の菌を cover することとなる。100 mg 投与でも血中濃度の peak 値は 5~6  $\mu\text{g/ml}$  ぐらいであるので、ほぼ同じ峰の菌を cover する。したがって、血中濃度だけから考えれば、A 群も B 群もほぼ同じ感受性域を cover することになるため、同じ臨床効果が出たと言える。分離株の MIC と菌消失との関係 (Table 11) で、A 群では 6.25  $\mu\text{g/ml}$  以上の MIC を示す菌の消失率は 38% で、B 群のそれは 50% であり、B 群では 6.25~50  $\mu\text{g/ml}$  の MIC を示す菌は全株消失している。このことから、B 群の方が若干有効率が高くなったのであろう。また、グラム陽性菌では消失率が B 群の方が有意に高かったのは *S. faecalis* が A 群で 8 株と多く、その消失率が 38% と低かったのが、大きく影響したと思われる。

いずれにしても、この比較試験からの総合臨床効果では 1 日投与量が同じであれば、1 回投与でも 2 回分割投与でもほぼ同じ結果が得られたことになる。しかし、1 日投与量を変更した場合、1 回投与と分割投与とで同じ臨床効果が期待できるかは問題である。副作用の点が問題となるからである。

山作ら<sup>13)</sup>によると健康成人に対する 50 mg/hr 静脈内注入終了時の平均 DKB 血清中濃度は 4.37  $\mu\text{g/ml}$  でわれわれの成績よりやや高かった。また、100 mg/hr では平均 9.41 mg/ml であった。いっぽう沢江ら<sup>14)</sup>のやや腎機能の低下した高齢者を対象とした同様の方法 (50 mg/hr) では血清中濃度は点滴終了時に peak 値となり、bioassay 法で 3.55~5.35  $\mu\text{g/ml}$  であり、この量ならば筋注と同様に安全に使用しようと述べている。

今回の 1 日 100 mg、5 日間投与では副作用はなく、臨床検査値異常特に腎機能異常はほとんどなく、この量での点滴静注はきわめて安全な方法であると考えられる。

## 結 論

カテーテル非留置の複雑性尿路感染症に対する Dibekacin (DKB) の点滴静注法による有効性、安全性ならびに有用性を客観的に評価する目的で、1 日 1 回投与と 2 回分割投与の 2 群に分け、well controlled study による比較検討をおこなった。

DKB は 1 回 50 mg を 1 日 2 回 (A 群)、1 日 100 mg 1 回 (B 群)、いずれも連続 5 日間投与 (点滴時間：1 時間) した。

1. 総症例は 83 例で、除外、脱落を除いた 72 例 (A

群 36 例、B 群 36 例) に対して有効性の評価をおこない、安全性の評価は 81 例 (A 群 41 例、B 群 40 例) についておこなった。両群の背景因子には有意差を認めなかった。

2. 効果判定小委員会による総合臨床効果は、A 群が著効率 14%、有効率 50%、B 群が著効率 17%、有効率 64% で、B 群の方が高値を示したが、有意の差は認められなかった。

3. 疾患病態群別に比較すると、第 2 群を除いて若干 B 群の方が総合有効率は高いが、いずれも両群間に有意差は認められなかった。

4. 感染部位別の総合臨床効果では、腎、膀胱部でいずれも B 群が高い有効が高い有効率を示したが、有意差はなかった。

5. 主治医による総合臨床効果は A 群が著効率 17%、有効率 58% であったのに対し、B 群のそれはそれぞれ 25%、61% であり、小委員会判定の結果よりも両群の差はより少なかった。

6. 細菌尿に対する効果は A 群、B 群ともに陰性化率 58% であり、また、膿尿に対しても A 群、B 群ともに正常化を含めた改善率は 42% であった。

7. 細菌学的効果では、A 群の消失率 65% に対し、B 群のそれは 70% を示し、B 群の方が若干よいが、有意の差は認められなかった。しかし、グラム陽性菌の消失率は A 群で 40%、B 群で 81% と B 群が有意に高かった ( $P < 0.05$ )。

8. 有用性の評価は A 群が「満足」率 44%、B 群が 53% であり両群はほぼ同等であった。また、両群の平均 score でみても同様の結果であった。

9. 副作用は A 群 41 例、B 群 40 例について検討したが、全例に認められなかった。また、臨床検査値の異常も A 群で 3 例、B 群 2 例にみられたのみで両群間に差は認められなかった。

10. 血中濃度の測定結果では A 群の点滴終了時の血中濃度 3.42~3.92  $\mu\text{g/ml}$  に対し、B 群のそれは 5.01~5.94  $\mu\text{g/ml}$  であった。また、 $T_{1/2}$  では A 群 2.38 時間、B 群では 1.87 時間であった。

以上の結果から複雑性尿路感染症に対して DKB の 1 回 50 mg 1 日 2 回点滴静注法 (1 時間) と 1 日 100 mg 1 回点滴静注法 (1 時間) はほぼ同等の臨床効果を示し、かつ、安全で有用な投与法であると判断された。

## 文 献

- 1) DKB 論文特集. Chemotherapy 22 : 771~1040, 1974

- 2) 中嶋久雄・生垣舜二・西尾 彰・熊本悦明 Panimycin の点滴静注に関する臨床的検討. 基礎と臨床 12: 301~306, 1978
- 3) 宮村隆三: Panimycin 点滴静注の尿路感染症に対する効果と安全性の検討. 基礎と臨床 12: 264~266, 1978
- 4) 山川義憲・沢木 勝・鈴木孝治・松浦 一・津川龍三・佐藤喜一・斉藤武久・喜多芳己: 泌尿器科領域における Panimycin (DKB) の点滴静注法の効果について. 薬物療法 12: 41~48, 1979
- 5) 柏原 昇・結城清之: 尿路感染症に対する Dibekacin (点滴静注) の臨床的使用経験. 基礎と臨床 12: 296~300, 1978
- 6) 佐藤義基: 泌尿器科領域における Dibekacin (パニマイシン) 点滴静注の臨床的研究. 基礎と臨床 13: 318~320, 1979
- 7) 小金丸恒夫・原 好弘: 尿路感染症に対する PANIMYCIN 点滴静注療法の経験. 薬物療法 11: 37~42, 1978
- 8) 藤村宣夫・米田文男・平石攻治・香川 征・前林浩次・斉木 喬・米沢正隆: 複雑性尿路感染症におけるパニマイシン (点滴静注) の臨床的検討. 基礎と臨床 12: 291~295, 1978
- 9) 江本侃一・相戸賢二: 複雑尿路感染症に対する Dibekacin 点滴静注による治療成績. 基礎と臨床 13: 313~317, 1979
- 10) 石井泰憲・朝蔭裕之: Dibekacin 点滴静注法の有効性と安全性の臨床的検討. 基礎と臨床 16: 370~374, 1982
- 11) 桑原章吾・清水喜八郎: アミノ配糖体剤の臨床適用. Chemotherapy 30: 699~711, 1982
- 12) 大越正秋・河村信夫: UTI (尿路感染症) 薬効評価基準 (第二版). Chemotherapy 28 321~341, 1980
- 13) 山作房之輔・鈴木康稔・小宮 泉・梅村甲子郎: 健康成人志願者, ならびに腎機能障害者における Dibekacin 静脈内持続注入時の薬動学的研究. Chemotherapy 29: 1393~1400, 1981
- 14) 沢江義郎・岡田 薫・梅村甲子郎: 高齢者を対象とした Dibekacin 点滴静注時の薬動学的検討. Jap J Antibiotics 35: 770~778, 1982

(1983年8月12日迅速掲載受付)